

**NOI PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL
DIABETULUI ZAHARAT DE TIP II****Cornel Chiriță, Emil Ștefănescu, Oana Cristina
Șeremet, Bruno Ștefan Velescu**Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică
**Universitatea de Medicină și Farmacie
“Carol Davila” București, Facultatea de Farmacie**

Introducere. Diabetul zaharat este o patologie complexă, cu morbiditate și mortalitate ridicate. La nivel mondial, prevalența diabetului este într-o continuă creștere, la toate grupele de vârstă, principalele cauze fiind obezitatea, alimentația nesănătoasă și inactivitatea fizică. Prin urmare, pentru scăderea apariției de noi cazuri de diabet se impune o educație permanentă a populației, cu modificarea radicală a stilului actual de viață. De asemenea, o importanță crescândă o au și terapiile antidiabetice, care trebuie să asigure pacienților un control glicemic cât mai eficient. Sistemul adrenergic este important pentru menținerea homeostaziei organismului și mediază răspunsul neuronal și hormonal în condiții de stres. Activarea receptorilor adrenergici beta-3 determină efecte metabolice esențiale, mai ales asupra metabolismelor glucidic și lipidic.

Scopul lucrării. Cercetarea acțiunilor asupra metabolismelor glucidic și lipidic a unei serii de compuși nou-sintetizați cu structură beta-feniletilaminică, potențial agoniști asupra receptorilor adrenergici beta-3.

Material și metode. S-au folosit două modele experimentale pentru inducerea tulburărilor metabolice: un model de diabet indus prin administrare de aloxan (130 mg/kg i.p., doză unică) și un model de dislipidemie cu triton (400 mg/kg p.o., doză unică). Compușii nou sintetizați au fost administrați *per os*, în doze calculate în funcție de doza letală 50 (DL₅₀) anterior determinată. După mai multe administrări zilnice, șobolanii au fost sacrificați, iar pe sângele recoltat s-au făcut mai multe determinări: glicemie, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, activitatea enzimelor glucozo-6-fosfat dehidrogenaza, glucozo-6-fosfataza și hexokinaza.

Rezultate. În modelul de diabet aloxanic, compusul C2 s-a dovedit a fi cea mai activă substanță antidiabetică, producând o scădere a glicemiei cu 42,13% (p<0,0001), a colesterolului total cu 47,09% (p<0,005) și a trigliceridelor cu 56,30% (p<0,001) față de martorul diabetic. Toți compușii testați au redus

**NEW PERSPECTIVES IN THE TREATMENT
OF DIABETES MELLITUS TYPE II****Cornel Chiriță, Emil Ștefănescu, Oana Cristina
Șeremet, Bruno Ștefan Velescu**Discipline of Pharmacology and Clinical Pharmacy
**University of Medicine and Pharmacy
“Carol Davila” Bucharest, Faculty of Pharmacy**

Introduction. Diabetes mellitus is a complex pathology with high morbidity and mortality. Worldwide, the prevalence of diabetes is constantly increasing in all age groups, the main causes being obesity, unhealthy diets and physical inactivity. Therefore, to minimize the occurrence of new cases of diabetes it is required a lifelong people education, with radical change of current life style. Also of increasing importance are the antidiabetic therapies, which should provide patients a more effective glycemetic control. Adrenergic system is important for maintaining homeostasis of the body and mediate neuronal and hormonal response to stress conditions. Beta-3 adrenergic receptor activation causes essential metabolic effects, especially on glucose and lipid metabolism.

The aim of the study. Preclinical research on carbohydrate and lipid metabolism of a series of newly synthesized compounds with beta-phenylethylamine structure, potential agonists on beta-3 adrenergic receptors.

Material and methods. Two models were used for the experimental induction of metabolic disorders: a model of induced diabetes by the administration of aloxan (130 mg/kg i.p., single dose) and a model of dyslipidemia with triton (400 mg/kg p.o., single dose). Newly synthesized compounds were orally administered at a dose calculated on the 50 lethal dose (LD₅₀) previously determined. After several daily administrations, the rats were sacrificed and on the collected blood there were determined: glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, enzymatic activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase, glucose-6-phosphatase and hexokinase.

Results. In the model of aloxan diabetes, the compound C2 has proven to be the most active antidiabetic substance, yielding a 42.13% decrease of the blood glucose (p<0.0001), total cholesterol by 47.09% (p<0.005) and triglycerides by 56.30% (p<0.001) compared to diabetic control. All tested compounds reduced

greutatea corporală a animalelor, chiar dacă nu au influențat consumul alimentar.

În modelul de dislipidemie cu triton, toți compușii administrați au redus valorile colesterolului total și a LDL-colesterolului față de martorul hiperlipemic. În plus, compusul C3 a avut o influență pozitivă asupra HDL-colesterolului, determinând o creștere cu 131,61% ($p < 0,0001$) față de martorul hiperlipemic.

Concluzii. Noii derivați de beta-feniletilamină au avut efecte benefice asupra tulburărilor metabolice induse prin administrare de aloxan sau de triton la șobolani. Datele experimentale sugerează că acești compuși au potențial terapeutic ridicat pentru tratamentul dislipidemiilor și/sau obezității. Compușii merită cercetări farmacologice și biochimice suplimentare pentru clarificarea mecanismelor moleculare de acțiune.

Cuvinte cheie. Diabet, aloxan, triton, beta-feniletilamină, receptori beta-3 adrenergici

the body weight of the animals, even if did not affect food consumption.

In the model of triton induced dyslipidemia, all administered compounds decreased total cholesterol and LDL-cholesterol relative to hyperlipidemic control rats. In addition, compound C3 had a positive influence on HDL-cholesterol, causing an increase of 131.61% ($p < 0.0001$) compared to hyperlipidemic control rats.

Conclusions. New beta-phenylethylamine derivatives have beneficial effects on metabolic disorders induced by the administration of alloxan or triton in rats. Experimental data suggest that these compounds have a high therapeutic potential for the treatment of dyslipidemia and/or obesity. The compounds deserve further pharmacological and biochemical research to clarify the molecular mechanisms of action.

Keywords. Diabetes, alloxan, triton, beta-phenylethylamine, beta-3 adrenergic receptors